

**Zusammenfassung**

Aktuelle Forschungsergebnisse haben gezeigt, daß Vögel im Gegensatz zum Menschen und anderen Säugern die Fähigkeit besitzen, geschädigte Haarzellen in ihrem Hörorgan zu ersetzen. Trotz der bei Vögeln nachgewiesenen cochleären Regenerationsfähigkeit wurde bereits vor einigen Jahren eine bestimmte Kanarienvogelrasse (Belgische Wasserschlager) beschrieben, welche eine erblich bedingte Schwellenerhöhung für Frequenzen oberhalb 2 kHz aufwies. Da die Tonaudiogramme bei diesen Tieren in Verhaltensversuchen bestimmt wurden, war die Ursache für die Schwellenerhöhung nicht klar. Wir haben deshalb physiologische und morphologische Untersuchungen des Hörorgans der Belgischen Wasserschlager-Kanarienvögel (*Serinus canarius*) begonnen, um zu klären, ob eine cochleäre Störung vorliegt und ob diesen Tieren die Fähigkeit zur Regeneration von Haarzellen fehlt. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß bei dieser Kanarienvogelrasse die meisten Haarzellen gravierende pathologische Veränderungen aufweisen. Besonders interessant war aber das Vorkommen von kleinen, mit Mikrovilli versehenen Zellen, die den während der normalen Haarzellentwicklung auftretenden Formen entsprechen. Ähnliche, mit Mikrovilli versehene Zellen mit kleinen Stereovillibündeln<sup>1</sup> wurden bei anderen Vögeln nach Cochleaschädigung als sich regenerierende Haarzellen beschrieben. Diese Befunde weisen darauf hin, daß bei adulten Belgischen Wasserschlägern kontinuierlich cochleäre Haarzellen gebildet werden, ohne daß eine vollständige Normalisierung des auditorischen Sinnesepithels (*Papilla basilaris*) erreicht wird. Wir halten diese Tiere für ein vielversprechendes Modell bei weiteren Untersuchungen zu den Mechanismen der Regeneration cochleärer Haarzellen.

**Schlüsselwörter**

Haarzellpathologie – Sensorineurale Hörstörung – *Papilla basilaris*

# Hinweise für eine kontinuierliche Haarzellregeneration bei einem Singvogel mit erblich bedingter cochleärer Hörstörung

O. Gleich<sup>1, 3</sup>, R.J. Dooling<sup>2</sup>, G.A. Manley<sup>3</sup>, G.M. Klump<sup>3</sup> und J. Strutz<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> HNO-Klinik der Universität Regensburg (Direktor: Prof. Dr. J. Strutz)

<sup>2</sup> Department of Psychology, University of Maryland  
 (Direktor: Prof. Dr. W.S. Hall)

<sup>3</sup> Institut für Zoologie der TUM, Garching (Direktor: Prof. Dr. G.A. Manley)

Bis vor wenigen Jahren herrschte allgemein die Ansicht, daß Haarzellen bei Säugern und Vögeln vor der Geburt gebildet werden, post partum finde keine Neubildung mehr statt. Beim Huhn wurde gezeigt, daß die normale Entstehung von Haarzellen mit dem 10. Embryonaltag abgeschlossen ist [2, 22, 42]. In letzter Zeit hat sich aber herausgestellt, daß das Hörorgan von adulten Vögeln, im Gegensatz zur Situation bei Säugern, die Fähigkeit besitzt, erhebliche Schädigungen der Cochlea zu reparieren und selbst eine hohe Anzahl zerstörter Haarzellen zu ersetzen (Übersicht in [11]). Es konnte darüber hinaus auch gezeigt werden, daß nicht nur eine morphologische Reparatur des Sinnesepithels stattfindet, sondern es wurde auch eine funktionelle Erholung demonstriert [1, 13, 23, 27]. Bei Säugern konnte zwar bisher trotz großer Anstrengungen keine Regeneration cochleärer Haarzellen nachgewiesen werden, aber zumindest die Regeneration vestibulärer Haarzellen wurde beim Menschen und anderen Säugern gezeigt [15, 46]. Es werden derzeit weltweit vielfältige Anstrengungen unternommen, um die Mechanismen der Haarzellregeneration aufzuklären und daraus entsprechende therapeutische Ansätze zu entwickeln. Wir haben in diesem Zusammenhang damit begonnen, das Innenohr einer speziellen Ka-

narienvogelrasse (Belgische-Wasserschlager-Kanarienvogel) mit einem dokumentierten und genetisch bedingten Hörverlust [28, 29, 30] zu untersuchen.

**Material und Methoden**

Um sicherzustellen, daß die untersuchten Belgischen-Wasserschlager-Kanarienvögel tatsächlich, entsprechend den Beschreibungen in der Literatur [28–30], erhöhte Schwellen im Vergleich zu normalen Kanarienvögeln aufwiesen, wurden vor der histologischen Aufarbeitung entweder Verhaltensaudiogramme oder Summenaktionspotentialschwellen (CAP) gemessen. Durch schonende Perfusion der Scala tympani und vestibuli mit Fixierlösung (2,5% Glutaraldehyd, 15% gesättigte wäßrige Pikrinsäure, 0.1 M pH 7.4 Na-Phosphatpuffer) erfolgte die Fixierung der Cochleae. Anschließend wurde die knöcherne Wand der Cochlea soweit freigelegt, daß die Columella einschließlich der Fußplatte, die Membran des runden Fensters und ein Teil der knöchernen Cochleawand im Bereich der Macula lagenae entfernt werden konnten. Die Präparate wurden über Nacht oder bis zu 2 Tagen im Fixiermittel bei 4°C gelagert. Nach gründlichem, mehrmaligem Waschen mit Puffer wurden sowohl die knöcherne Wand der Cochlea über dem auditorischen Sinnesepithel abgetragen als auch mit feinen Pinzetten das Tegmentum vacuosum (entsprechend der Reißner-Membran und der Stria vascularis beim Säuger) und die Deckmembran entfernt um die Oberfläche der Papilla basilaris darzustellen [16, 17]. Nach Osmierung (30 min in 1% OsO<sub>4</sub> in 0.1 M Puffer) and gründlichem Waschen in mehrfach gewechseltem Puffer erfolgte die Entwässerung in der aufsteigenden Alkoholreihe. Die Präparate wurden in flüssiges CO<sub>2</sub> überführt, kritisch punkgetrocknet und mit einer dünnen Goldschicht

Dr. O. Gleich, HNO-Klinik der Universität, Franz-Joseph-Strauß-Allee 11, D-93042 Regensburg

## Evidence for continuous hair cell regeneration in a song bird with hereditary cochlear hearing loss

O. Gleich, R.J. Dooling, G.A. Manley, G.M. Klump and J. Strutz

### Summary

In recent years evidence has accumulated that birds in contrast to mammals have a great capacity to replace lost hair cells after cochlear trauma. Despite this capacity for cochlear repair, a hereditary hearing deficit for frequencies above 2 kHz has been described in a peculiar strain of canaries (Belgian Waterslagers). Because previous thresholds were determined by psychophysical methods, the origin of the hearing loss could not be identified. In order to determine if this loss originated in the cochlea and if these birds lack the potential for hair cell regeneration, we carried out physiological and morphological analyses of the hearing organ. Our results showed that most of the hair cells displayed severe pathologies.

Also, found were small, microvilli-covered cells that resembled forms described during normal hair cell development. Small microvilli-covered cells with small stereovillar bundles have been described as regenerating hair cells in other birds after severe cochlear insults. These observations indicate that adult Belgian Waterslager canaries continuously produce new cochlear hair cells. They do not, however, succeed in reforming a normal basilar papilla. We believe that these birds are a promising model for future studies of cochlear hair cell repair mechanisms.

### Key words

Hair cell regeneration – Sensorineural hearing loss – Cochlear pathology – Papilla basilaris

bedampft, um sie für die Untersuchung im Rasterelektronenmikroskop vorzubereiten. Fotografische Rekonstruktionen (Übersichten mit 200- bis 800facher und Details mit 2000- bis 4000facher Endvergrößerung) der Papilla basilaris (entsprechend dem Corti-Organ beim Säuger) dienten der weiteren Auswertung. Von den Rekonstruktionen wurden dann die entsprechenden Parameter (z.B. Dimensionen der Papilla basilaris, Haarzellanzahl, Haarzelloberflächen und Stereovillienzahl<sup>1</sup>) vergleichend für Belgische-Wasserschläger-Kanarienvögel und Kanarienvögel anderer Rassen bestimmt und pathologische Haarzell-Veränderungen charakterisiert.

<sup>1</sup> Wir bevorzugen den Begriff Stereovilli gegenüber Stereozilien, da in den Bündeln einzig das (beim adulten Säuger fehlende) Kinozilium Zilienstruktur besitzt. Auch impliziert (gerade vor dem Hintergrund der in den letzten Jahren ausführlich demonstrierten Haarzellmotilität) der Begriff Stereozilien einen nicht vorhandenen Bewegungsmechanismus

Die geltenden tierschutzrechtlichen Bestimmungen wurden bei den Arbeiten in Deutschland (Tierschutzgesetz in aktueller Fassung) und USA („Guide for the Care and Use of Laboratory Animals“ NIH publication No 86-23 revised 1985) eingehalten.

### Ergebnisse

Die elektrophysiologisch ( $n=6$ ) und im Verhalten ( $n=2$ ) erhobenen Befunde der hier im weiteren morphologisch untersuchten Belgischen-Wasserschläger-Kanarienvögel zeigten alle den in der Literatur beschriebenen [28–30] typischen Hörverlust, bei dem besonders der Frequenzbereich oberhalb 2 kHz betroffen war.

Bei der makroskopischen Präparation konnten bei den Belgischen-Wasserschläger-Kanarienvögeln keine auffälligen Befunde im Bereich des äußeren Gehörgangs, des Trommelfells, des Mittelohrraumes oder der

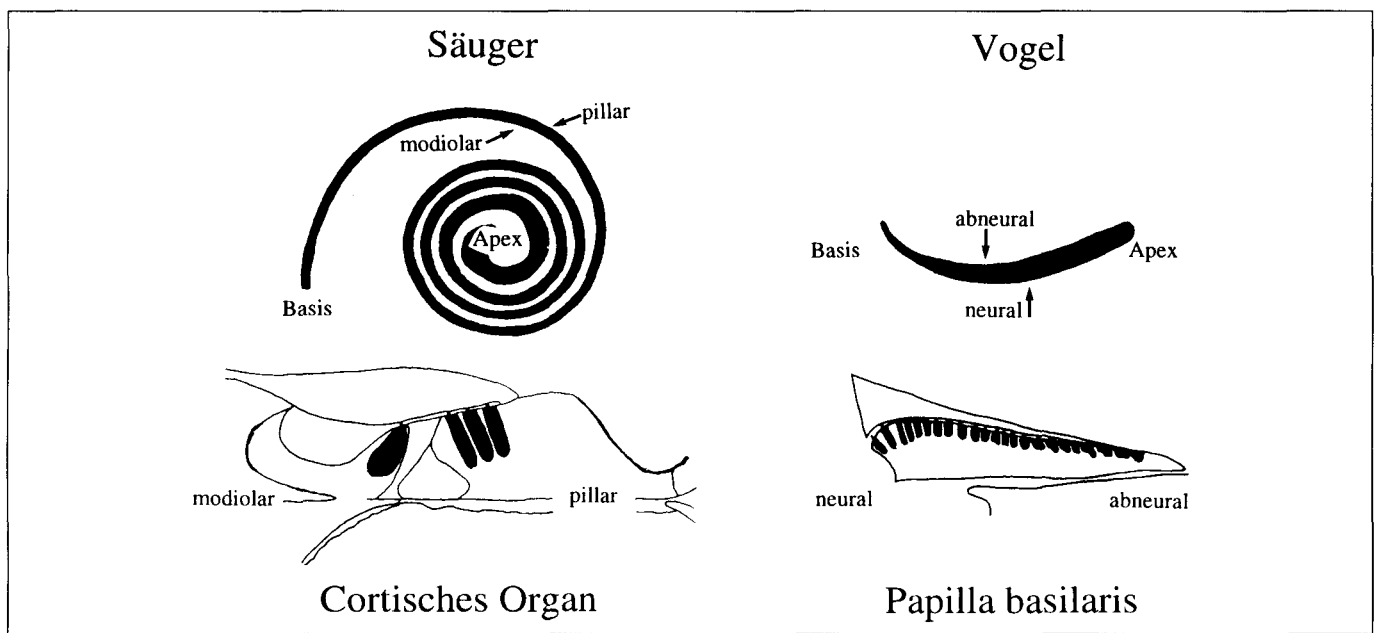
Columella gemacht werden. Darüber hinaus ergaben Messungen der Mittelohrreflektanz [21] keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Übertragungseigenschaften des Mittelohres von Belgischen-Wasserschläger-Kanarienvögeln. Erhöhte Summenaktionspotential- und cochleäre Mikrophonpotentialschwellen deuten auf eine Funktionsstörung im Bereich der Cochlea hin. Morphologische Befunde der Papilla basilaris zeigten pathologische Veränderungen bei den Belgischen-Wasserschläger-Kanarienvögeln im Vergleich zu Kanarienvögeln anderer Rassen und zu Vögeln anderer Arten [14, 16, 17, 26, 41].

Zum besseren Verständnis soll hier ganz kurz auf die anatomischen Unterschiede der Hörorgane von Säuger und Vogel eingegangen werden. Abbildung 1 zeigt vergleichend die Aufsicht und einen Querschnitt durch das Corti-Organ vom Säuger (hier Meer-schweinchen) und die Papilla basilaris vom Vogel (hier Star). Die Papilla basilaris des Vogels ist meist wesentlich kürzer als das Corti-Organ des Säugers, weist aber im Querschnitt erheblich mehr Haarzellen auf. Obwohl auch beim Vogel eine Differenzierung der Haarzellen über die Breite des Epithels erkennbar ist, existieren keine streng getrennten Haarzellpopulationen, wie sie beim Säuger als innere und äußere Haarzellen gefunden werden [25].

Die untersuchten Papillae basiliares der Belgischen-Wasserschläger-Kanarienvögel wiesen bereits bei niedrigen Vergrößerungen Abweichungen von dem regelmäßigen Muster des Haarzellmosaiks und der sehr regelmäßigen Anordnung der Stereovillibündel auf, wie sie typischerweise bei anderen Vogelarten und bei Kanarienvögeln anderer Rassen gefunden werden.

Im Vergleich zu anderen Kanarienvogelrassen war sowohl die Breite der Papilla basilaris als auch die Anzahl der Haarzellen deutlich reduziert, obwohl erhebliche interindividuelle Schwankungen gefunden wurden (Abb. 2).

Bei hoher Vergrößerung zeigte sich, daß bei den Belgischen-Wasserschläger-Kanarienvögeln auf der Pa-



**Abb. 1.** Es werden die Hörorgane von Säuger (Corti-Organ vom Meerschweinchen, *links*) und Vogel (Papilla basilaris vom Star, *rechts*) verglichen (im gleichen Maßstab). Der obere Teil der Abbildung zeigt jeweils eine Aufsicht, während unten entsprechende Querschnitte dargestellt sind. Beim Vergleich der Querschnitte erkennt man beim Säuger die extreme Differenzierung des Corti-Organes über die Breite. Beim Vogel existiert zwar auch ein kontinuierlicher morphologischer Gradient von den neural gelegenen hohen Haarzellen zu den abneural gelegenen kurzen Haarzellen, aber es gibt *keine* klare und eindeutige Trennung in separate Populationen durch eine dem Corti-Tunnel entsprechende Struktur

pilla basilaris pathologisch veränderte Haarzellen vorhanden waren, wie sie bei anderen Vogelarten nach traumatisierender Beschallung [6, 7, 12] oder Applikation ototoxischer Dosen von Aminoglycosiden [19, 20, 27, 32] beschrieben wurden. Neben diesen eher qualitativen Beschreibungen wurde auch eine quantitative Analyse der Haarzelloberfläche und der Anzahl der Stereovilli pro Haarzelle durchgeführt (Abb. 3). Beim Vergleich entsprechender Orte auf der Papilla basilaris zeigte sich bei den Belgischen-Wasserschläger-Kanarienvögeln im Mittel eine vergrößerte Haarzelloberfläche, während die Anzahl der Stereovilli pro Haarzelle reduziert war.

Bei diesen Auswertungen fielen auch kleine, mit Mikrovilli versehene Zellen auf (Abb. 4 a, b). Diese Zellen unterscheiden sich deutlich von den ebenfalls mit Mikrovilli versehenen Stützzellen, welche im Rasterelektronenmikroskop als schmaler Saum zwischen den Haarzellen erkennbar sind. Bei einigen dieser kleinen, mit

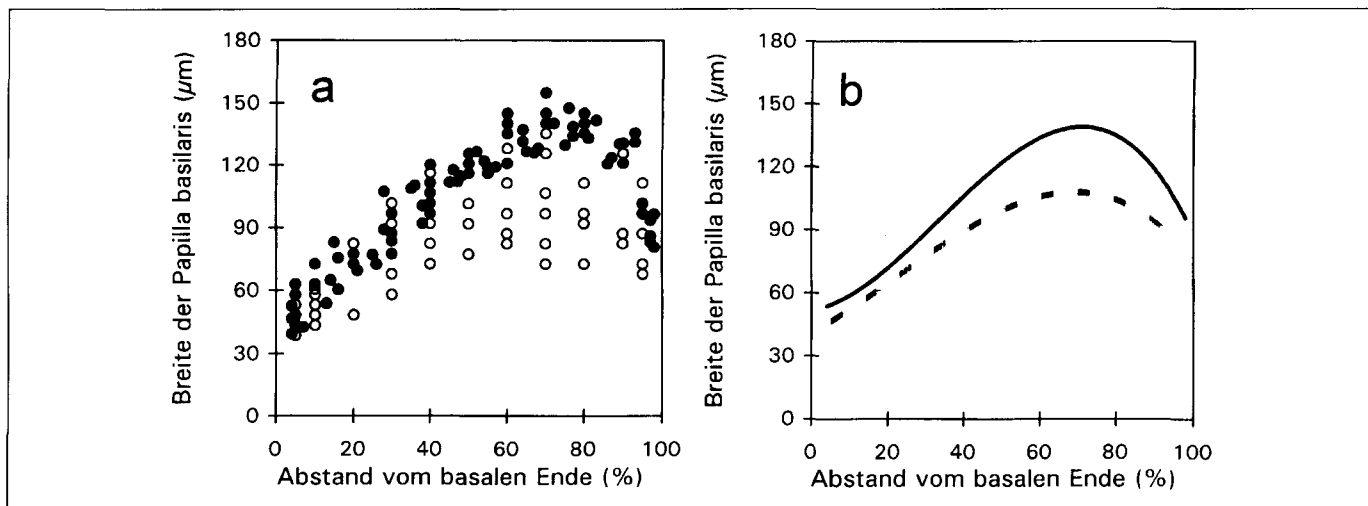
Mikrovilli versehenen Zellen waren auch kleine Stereovilli-Bündel erkennbar (Abb. 4 c). Darüber hinaus wurden relativ kleine Haarzellen gefunden, deren Oberfläche mit Mikrovilli versehen war, die ansonsten aber normal erschienen; insbesondere gab es bei diesen Zellen keine pathologischen Veränderungen im Bereich der Stereovillibündel (Abb. 4 d). Meist wurden die kleinen, mit Mikrovilli versehenen Haarzellen einzeln oder in Paaren innerhalb der Papilla basilaris gefunden und befanden sich in der Nachbarschaft von mehr oder weniger geschädigten Haarzellen (Abb. 4). Es wurden in keinem Fall größere Ansammlungen dieser mit Mikrovilli versehenen Haarzellen gefunden.

### Diskussion

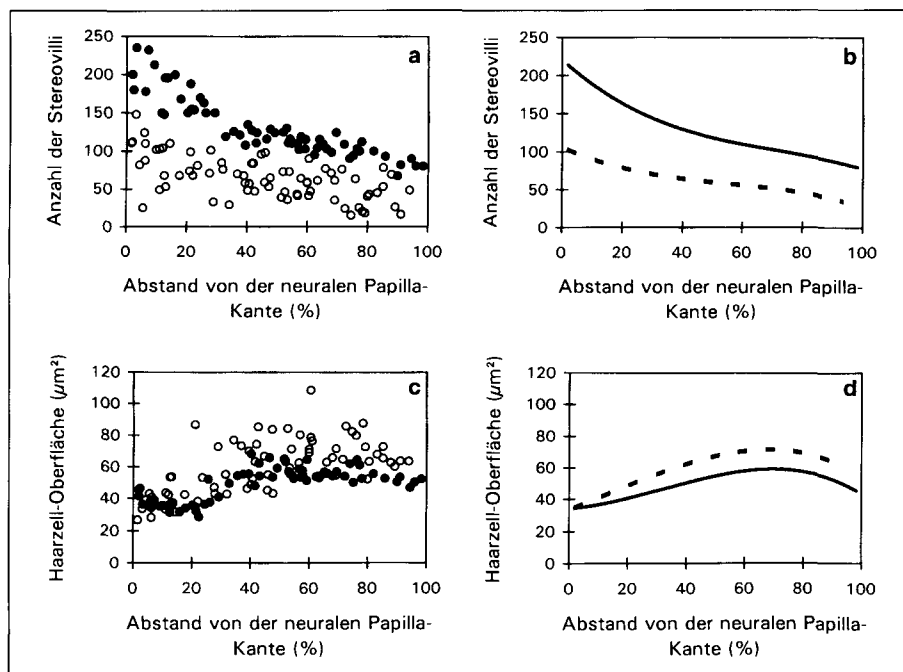
Im Gegensatz zu Säugern konnte in den letzten Jahren bei Vögeln eine unerwartet hohe Kapazität zur Reparatur schwerwiegender Cochleaschäden

(einschließlich des Ersatzes geschädigter Haarzellen) demonstriert werden [11]. Dennoch wurde eine Kanarienvogelrasse mit einer genetisch bedingten Hörstörung beschrieben [28–30]. Durch physiologische und raster-elektronenmikroskopische Untersuchungen konnten wir einen cochleären Ursprung der Hörstörung bei den Belgischen-Wasserschläger-Kanarienvögeln belegen (s. Abb. 2–4). Nach unserem Wissensstand ist der Belgische-Wasserschläger-Kanarienvogel das erste beschriebene Beispiel einer erblich bedingten cochleären Hörstörung bei einem Nichtsäuger. Im Gegensatz dazu wurden bei Säugern, einschließlich des Menschen, eine Vielzahl von Erbschäden mit cochleärer Beteiligung gefunden [38–40].

Obwohl die von uns charakterisierten und kürzlich von einer anderen Gruppe bestätigten [31] pathologischen Veränderungen auf der Ebene der Haarzellen häufig im Detail an Bilder erinnern, wie sie auch nach Schallschädigung oder Aminoglycosidintoxikation gefunden werden [6, 7, 12, 19, 20, 27, 32], gibt es mehrere Gründe, die gegen externe Ursachen der beobachteten Cochleaanomalien bei Belgischen-Wasserschläger-Kanarienvögeln sprechen. Am wichtigsten ist der durch Kreuzungsversuche erbrachte Beleg, daß die Hörstörung erblich ist [30].

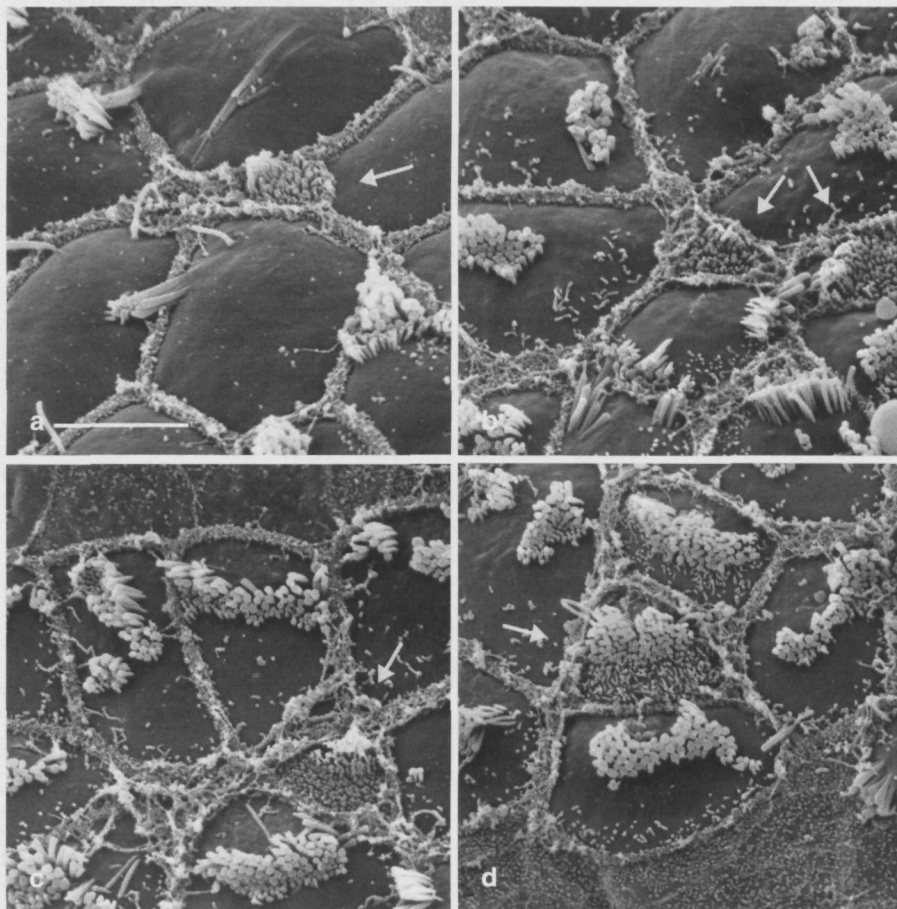


**Abb. 2a, b.** Es wird die Breite der Papilla basilaris als Funktion des Abstandes vom basalen Ende gezeigt. In **a** werden die Daten von 9 normalen Kanarienvogel-Papillen (●) mit Daten von 7 Papillen Belgischer-Wasserschläger-Kanarienvögel (○) verglichen. In **b** sind die aus den Rohdaten gewonnenen Polynomfunktionen 3. Ordnung (Kontrolltiere: durchgezogene Linie; Belgische-Wasserschläger-Kanarienvögel: gestrichelte Linie) dargestellt. Im Mittel erscheint, an vergleichbaren Positionen der Papilla basilaris, die Breite bei den Belgischen-Wasserschläger-Kanarienvögeln reduziert



**Abb. 3a-d.** Es werden die Anzahl der Stereovilli einzelner Haarzellen (**a, b**) und die apikale Haarzelloberfläche (**c, d**) als Funktion des normierten Abstands von der neuralen Seite der Papilla basilaris in Prozent der Papillabreite dargestellt. Die Daten stammen aus der Mitte der Papilla basilaris, 50% der Entfernung vom basalen Ende. Im linken Teil der Abbildung (**a, c**) sind die Rohdaten (●=2 Kontrolltiere; ○=4 Belgische-Wasserschläger-Kanarienvögel) und im rechten Teil (**b, d**) sind Polynome 3. Ordnung (durchgezogene Linie=Kontrolltiere; gestrichelte Linie=Belgische-Wasserschläger-Kanarienvögel) gezeigt. Belgische-Wasserschläger-Kanarienvögel haben an entsprechenden Positionen des Sinnesepithels eine erheblich niedrigere Anzahl von Stereovilli pro Haarzelle (**a, b**) und im Mittel eine erhöhte apikale Haarzelloberfläche (**c, d**)

Von besonderer Bedeutung war das Vorkommen von Zellen, die mit Mikrovilli versehen waren (Abb. 4). Diese Zellen entsprechen bis ins Detail sich differenzierenden Haarzellen, wie sie während der Embryonalentwicklung beim Huhn beschrieben wurden [10]. Es lassen sich alle Stadien der Regeneration erkennen, von sehr gering entwickelten bis fast vollkommen ausgereiften Haarzellen (Abb. 4). Auch nach Schallschädigung oder Aminoglycosidvergiftung wurden entsprechende Formen gefunden [8, 9, 19, 20, 24, 37] und als sich regenerierende Haarzellen identifiziert. In ergänzenden Studien an Hühnern und Wachteln konnte durch Anwendung von radioaktiv markiertem Thymidin der Nachweis geführt werden, daß nach solchen Cochleaschädigungen neue Haarzellen durch Zellproliferation gebildet werden [3, 36, 44]. Durch Markierung sich teilender Zellen mit Bromodeoxyuridin und durch rasterelektronenmikroskopische Beobachtungen zeigte Raphael [34] beim Huhn, daß neuentstandene Haarzellen häufig in Paaren auftreten. Solche Zellpaare regenerierender Haarzellen traten auch bei den Belgischen-Wasserschläger-Kanarienvögeln auf (Abb. 4). Zusammenfassend kann man feststellen, daß sich aus unseren rasterelektronenmikroskopischen Befunden und deren Vergleich mit publizierten Ergebnissen zur Entwicklung und zur Haarzellreparatur starke Hinweise dafür ergeben, daß bei den adulten Belgischen-Wasser-



**Abb. 4a–d.** Beispiele regenerierter Haarzellen wie sie mit dem Rasterelektronenmikroskop in der Papilla basilaris von Belgischen-Wasserschläger-Kanarienvögeln gefunden wurden. Die Pfeile deuten auf neugebildete Haarzellen. Der Maßstabsbalken entspricht einer Länge von 5  $\mu\text{m}$ . In **a** ist eine kleine mit Mikrovilli versehene Zelle gezeigt, die von anderen stark geschädigten Haarzellen umgeben ist. Ein Stereovillibündel ist praktisch nicht erkennbar. In **b** sind 2 benachbarte regenerierende Haarzellen erkennbar. Bei der rechten Zelle ist eine beginnende Differenzierung des Stereovillibündels erkennbar. Das Beispiel in **c** zeigt eine etwas weiter differenzierte Zelle. In **d** sind 2 Haarzellen mit kleiner Oberfläche zu sehen. Bei der unteren Zelle ist noch ein dichter Besatz mit Microvilli erkennbar. Die Stereovillibündel beider Zellen sehen im Vergleich zu den Bündeln angrenzender Haarzellen normal aus

schläger-Kanarienvögeln kontinuierlich neue Haarzellen gebildet werden. Die Neubildung von Haarzellen führt aber bei diesen Tieren nicht zu einer vollständigen Reparatur der geschädigten Papilla basilaris.

Weitgehend ausgereifte regenerierte Haarzellen (Abb. 4d) weisen im Vergleich zu den sie umgebenden Zellen ein fast normales Erscheinungsbild auf. Insbesondere zeigen die Stereovillibündel dieser Zellen keine offensichtlichen Anzeichen pathologischer Veränderungen. Dies deutet darauf hin, daß sich die Haarzellen normal entwickeln und erst nach Abschluß ihrer Reifung für pathologische Veränderungen anfällig

werden. Erstaunliche Parallelen dazu zeigen sich in Experimenten, bei denen neue Haarzellen während der Präsenz eines schädigenden Stimulus gebildet wurden [18–20, 27, 33]. Neue Haarzellen können sich also unabhängig von der Präsenz eines traumatisierenden Reizes bilden.

Wie die Beispiele in Abb. 4 zeigen, wurden die neu gebildeten Haarzellen meist einzeln oder in Paaren in unmittelbarer Nachbarschaft anderer, mehr oder weniger geschädigter Haarzellen gefunden. Wir fanden in keinem Fall einen größeren zusammenhängenden Bereich regenerierter Haarzellen. Leider konnten wir anhand unserer rasterelektronenmikroskopischen Be-

funde nicht klären, ob überschüssige abgestorbene Haarzellen aus dem Verband durch Ausstoß aus dem Epithel [4] oder durch intraepitheliale Phagozytose entfernt werden [35]. Alle Befunde nach Cochleaschädigung bei adulten Vögeln weisen darauf hin, daß Neubildung von cochleären Haarzellen nur in Bereichen erfolgt, in denen Haarzellen durch den traumatischen Reiz verloren gingen [3, 4, 8, 35, 44]. Eine Hypothese besagt, daß für die Stützzellen der Verlust ihres Kontakts mit den Haarzellen als Auslöser für die Zellteilung dient und anschließend deren Differenzierung reguliert [4, 5, 35]. Das Vorkommen von einzelnen neugebildeten Haarzellen oder Haarzellpaaren in der Papilla basilaris der Belgischen Wasserschläger deutet darauf hin, daß ein vollständiger Verlust des Haarzellkontaktes für Stützzellen keine essentielle Voraussetzung für die Bildung neuer Haarzellen darstellt. Andere Hypothesen gehen davon aus, daß die Haarzellepithelien Faktoren produzieren und abgeben, welche die Zellteilung und Differenzierung steuern [11, 45]. Hinweise zur Stärkung dieser Hypothese stammen aus dem Vestibularsystem von Hühnern [43], deren Ergebnisse darauf hindeuten, daß von intakten Haarzellepithelien proliferationshemmende und von geschädigten proliferationssteigernde Substanzen ausgeschüttet werden. Ein entsprechendes Gleichgewicht von proliferationshemmenden und stimulierenden Faktoren könnte die kontinuierliche Neubildung von Haarzellen auf niedrigem Niveau erklären, wie sie im normalen Vestibularsystem beim Huhn [47], aber auch in der Papilla basilaris beim Belgischen-Wasserschläger-Kanarienvogel gefunden wurde.

### Mögliche Bedeutung der Ergebnisse

Nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand führt beim Säuger, einschließlich des Menschen, ein Verlust der Haarzellen im Corti-Organ zu irreparabler Schwerhörigkeit oder Taubheit. Aus diesem Grund wird derzeit intensiv an der Aufklärung der Mechanismen gearbeitet, welche der Regeneration von Haarzellen zugrunde liegen,

um auf diesen Kenntnissen aufbauend kausale Therapiekonzepte zu entwickeln. Weitere Untersuchungen an der von uns charakterisierten Defektmutter aus einer Wirbeltierklasse, die i.allg. eine enorme Kapazität zur Reparatur von Cochleaschädigungen besitzt, versprechen einen Beitrag zur Klärung cochleärer Regenerationsmechanismen.

Wir danken Dr. F.P. Fischer und G. Schwabedissen für die Unterstützung bei den rasterelektronenmikroskopischen Arbeiten, Dr. C. Köppl für Kommentare zu einer vorausgegangenen Manuskriptversion, sowie dem Züchter George Sewing. Ebenso danken wir der Fotoabteilung des Klinikums Regensburg, insbesondere C. Cavanna und G. Niebler, für ihre Unterstützung. Diese Untersuchungen wurden durch den Sonderforschungsbereich 204 „Gehör“ (G.A. Manley, G.M. Klump), ein Helmholtz-Stipendium des BMFT (O. Gleich), einen Alexander von Humboldt Forschungspreis und die NIH Projektnummern DC00198 und MH00982 (R.J. Dooling) gefördert.

## Literatur

- Adler HJ, Poje CP, Saunders JC (1993) Recovery of auditory function and structure in the chick after two intense pure tone exposures. *Hear Res* 71: 214–224
- Corwin JT (1992) Regeneration in the auditory system. *Exp Neurol* 115: 7–12
- Corwin JT, Cotanche DA (1988) Regeneration of sensory hair cells after acoustic trauma. *Science* 240: 1772–1774
- Corwin JT, Warchol ME (1991) Auditory hair cells: structure, function, development and regeneration. *Annu Rev Neurosci* 14: 301–333
- Corwin JT, Warchol ME, Kelley MW (1993) Hair cell development. *Curr Opin Neurobiol* 3: 32–37
- Cousillas H, Rebillard G (1985) Age-dependent effects of a pure tone trauma in the chick basilar papilla: evidence for a development of the tonotopic organization. *Hear Res* 19: 217–226
- Cousillas H, Rebillard G (1988) Morphological transformation of hair cells in the chick basilar papilla following an acoustic overstimulation. *Hear Res* 32: 117–122
- Cotanche DA (1987) Regeneration of hair cell stereociliary bundles in the chick cochlea following severe acoustic trauma. *Hear Res* 30: 181–196
- Cotanche DA, Corwin JT (1991) Stereociliary bundles reorient during hair cell development and regeneration in the chick cochlea. *Hear Res* 52: 379–402
- Cotanche DA, Sulik KK (1984) The development of stereociliary bundles in the cochlear duct of chick embryos. *Hear Res* 16: 181–193
- Cotanche DA, Lee KH, Stone JS, Picard DA (1994) Hair cell regeneration in the bird cochlea following noise damage or ototoxic drug damage. *Anat Embryol* 189: 1–18
- Cotanche DA, Saunders JC, Tilney LG (1987) Hair cell damage produced by acoustic trauma in the chick cochlea. *Hear Res* 25: 267–286
- Dooling RJ, Ryals BM (in press) Effects of acoustic overstimulation on four species of birds. In: Manley GA, Klump GM, Köppl C, Fastl H, Oeckinghaus H (eds) *Advances in hearing research*. World Scientific Publishers, Singapore, pp 27–35
- Fischer FP, Köppl C, Manley GA (1988) The basilar papilla of the barn owl *Tyto alba*: a quantitative morphological SEM analysis. *Hear Res* 34: 87–102
- Forge A, Li L, Corwin JT, Nevill G (1993) Ultrastructural evidence for hair cell regeneration in the mammalian inner ear. *Science* 259: 1616–1619
- Gleich O, Manley GA (1988) Quantitative morphological analysis of the sensory epithelium of the starling and pigeon basilar papilla. *Hear Res* 34: 69–86
- Gleich O, Manley GA, Mandl A, Dooling RJ (1994) Basilar papilla of the canary and the zebra finch: A quantitative scanning electron microscopical description. *J Morphol* 221: 1–24
- Hashino E, Salvi RJ (1993) Changing spatial patterns of DNA replication in the noise-damaged chick cochlea. *J Cell Sci* 105: 23–31
- Hashino E, Tanaka Y, Salvi RJ, Sokabe M (1992) Hair cell regeneration in the adult budgerigar after kanamycin ototoxicity. *Hear Res* 59: 46–58
- Hashino E, Tanaka Y, Sokabe M (1991) Hair cell damage and recovery following chronic application of kanamycin in the chick cochlea. *Hear Res* 52: 356–368
- Hudde H (1983) Measurement of the eardrum impedance of human ears. *J Acoust Soc Am* 73: 242–247
- Katayama A, Corwin JT (1989) Cell production in the chick cochlea. *J Comp Neurol* 281: 129–135
- Khan SA, Müller M, Smolders J, Hoidis S, Ding-Pfennigsdorf D, Klinke R (1994) Functional recovery from hair cell destruction in adult pigeon. In: Elsner E, Breer H (eds) *Sensory transduction*. Thieme, Stuttgart New York, p 362a
- Lippe WR, Westbrook EW, Ryals BM (1991) Hair cell regeneration in the chicken cochlea following aminoglycoside toxicity. *Hear Res* 56: 203–210
- Manley GA (1990) Peripheral hearing mechanisms in reptiles and birds. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Manley GA, Schwabedissen G, Gleich O (1994) Morphology of the basilar papilla of the budgerigar, *Melopsittacus undulatus*. *J Morphol* 218: 153–165
- Marean GC, Burt JM, Beecher MD, Rubel EW (1993) Hair cell regeneration in the European starling (*Sturnus vulgaris*): recovery of pure-tone detection thresholds. *Hear Res* 71: 125–136
- Okanoya K, Dooling RJ (1987) Colony differences in auditory thresholds in the canary (*Serinus canarius*). *J Acoust Soc Am* 78: 1170–1176
- Okanoya K, Dooling RJ (1985) Strain differences in auditory thresholds in the canary (*Serinus canarius*). *J Comp Psychol* 101: 213–215
- Okanoya K, Dooling RJ, Downing JD (1990) Hearing and vocalizations in hybrid Waterslager-Roller canaries (*Serinus canarius*). *Hear Res* 46: 271–276
- Park TJ, Lu Y, Weisleder P (1993) Vestibular hair cell abnormalities in congenitally hearing impaired canaries. *Soc Neurosci Abstr* 23: 1579
- Pickles JO, Rouse GW (1991) Effects of streptomycin on development of the apical structures of hair cells in the chick basilar papilla. *Hear Res* 55: 244–254
- Pugliano FA, Wilcox TO, Rossiter J, Saunders JC (1993) Recovery of auditory structure and function in neonatal chicks exposed to intense sound for 8 days. *Neurosci Lett* 151: 214–218
- Raphael Y (1992) Evidence for supporting cell mitosis in response to acoustic trauma in the avian inner ear. *J Neurocytol* 21: 663–671
- Richardson G (1993) Keep the noise down. *Curr Biol* 3: 759–762
- Ryals BM, Rubel EW (1988) Hair cell regeneration after acoustic trauma in adult *Coturnix* quail. *Science* 240: 1774–1776
- Saunders JC, Adler HJ, Pugliano FA (1992) The structural and functional aspects of hair cell regeneration in the chick as a result of exposure to intense sound. *Exp Neurol* 115: 13–17
- Steel KP (1991) Similarities between mice and humans with hereditary deafness. In: Ruben RJ, Van de Water TR, Steel KP (eds) *Genetics of hearing impairment*. Ann NY Acad Sci 630: 68–79
- Steel KP, Bock GR (1983) Hereditary inner-ear abnormalities in animals. *Arch Otolaryngol* 109: 22–29
- Steel KP, Niauxat M, Bock G (1983) The genetics of hearing. In: Willot J (Hrsg) *The auditory psychobiology of the mouse*. Thomas, Springfield, pp 341–394
- Tilney LG, Saunders JC (1983) Actin filaments, stereocilia and hair cells of the bird cochlea. I. Length, number, width, and distribution of stereocilia of each hair cell are related to the position of the

- 
- hair cell on the cochlea. *J Cell Biol* 96: 807–821
42. Tilney LG, Tilney MS (1986) Functional organization of the cytoskeleton. *Hear Res* 22: 55–77
43. Tsue TT, Oesterle EC, Rubel EW (1994) Diffusible factors regulate hair cell regeneration in the avian inner ear. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 1584–1588
44. Warchol ME, Corwin JT (1992) Hair cell regeneration in vitro: determination of the latency and pattern of cell proliferation. *Abstr 16th ARO Midwinter Res Mtg* S 106
45. Warchol ME, Corwin JT (1993) Supporting cells in avian vestibular organs proliferate in serum-free culture. *Hear Res* 71: 28–36
46. Warchol ME, Lambert PR, Goldstein BJ, Forge A, Corwin JT (1993) Regenerative proliferation in inner ear sensory epithelia taken from adult guinea pigs and humans. *Science* 259: 1619–1622
47. Weisleder P, Rubel EW (1993) Hair cell regeneration after streptomycin toxicity in the avian vestibular epithelium. *J Comp Neurol* 331: 97–110

Eingegangen am 15. Juli 1994

Angenommen am 22. August 1994